



TITLE:

季節性インフルエンザと自然免疫力 (第8回生物数学の理論とその応用)

AUTHOR(S):

秋山, 知彦; 梶原, 毅

CITATION:

秋山, 知彦 ...[et al]. 季節性インフルエンザと自然免疫力 (第8回生物数学の理論とその応用). 数理解析研究所講究録 2012, 1796: 47-52

ISSUE DATE:

2012-06

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/172913>

RIGHT:

季節性インフルエンザと自然免疫力

秋山 知彦 (Tomohiko Akiyama), 梶原 毅 (Tsuyoshi Kajiwara)

岡山大学・環境学研究科

Graduate School of Environmental Science

Okayama University

1 はじめに

感染症の流行の様子は数学を用いて記述することができる。代表的な感染症の数理モデルは Kermack-McKendric の SIR モデルと呼ばれるものである。本稿では、 SIR モデルを基礎とした、インフルエンザの流行に対するワクチンや自然に感染したときに得られる獲得免疫の効果を取り入れたモデルを構築した。現行の不活化インフルエンザワクチンは効き目が低いのが現状である。それはワクチンで得られる抗体の有効性やインフルエンザウイルスが抗原変異を繰り返すことが大きな要因である [1, 2]。この背景から、不活化インフルエンザワクチンの対策をすることは意義があるのかどうかを数理科学の視点から調べていく。また、対策をするときはどのような対策をすれば良いかについても検証する。その際、ワクチン対策するときとしないときの感染者数に焦点をあてる。

2 モデルの構築・検証

この節では季節性インフルエンザの流行を記述するモデルを構築する。扱うモデルは出生・死亡を無視した短期スケールとする。また、今回の研究の目的はワクチンを接種するときとしないときの感染者数を調べたいので、ワクチンなしとありの 2 つのモデルを構築する。

基礎となるモデルは Kermack-McKendric の SIR モデルとし、考える集団は感受性集団 (S)、季節性インフルエンザに初めて感染する感染集団 (I_1)、回復集団 (R)、回復集団から再度感染する感染集団 (I_2) である。ただし、再感染者は回復集団に再び戻り、初めと 2 度目以降の感染力は異なると仮定している。これらは、感染者がインフルエンザウイルスの終生免疫を獲得しないことと、回復者が残存する共通抗原に反応する抗体の効果で完全な感受性には戻らないことを反映している。ワクチンありのモデルはワクチン接種された集団 (V) とワクチン接種された集団からの感染集団 (I_v) が追加されたものであり、その感染者は回復すると回復集団 (R) に移動すると仮定した。それは、現行のインフルエンザワクチンは発症を防ぐものではなく、感染する可能性が十分にあり得るからである。また、病死による死亡率の増加はないものとする。

ワクチンなしのモデルは

$$\begin{aligned} S' &= -\beta S(I_1 + \sigma I_2) \\ I_1' &= \beta S(I_1 + \sigma I_2) - \gamma_1 I_1 \\ R' &= \gamma_1 I_1 - \beta \varphi R(I_1 + \sigma I_2) + \gamma_2 I_2 \\ I_2' &= \beta \varphi R(I_1 + \sigma I_2) - \gamma_2 I_2 \end{aligned} \tag{2.1}$$

で与えられ、ワクチンを考慮するモデルは

$$\begin{aligned}
 S' &= -\beta S(I_1 + \sigma I_2 + v I_v) \\
 V' &= -\beta u V(I_1 + \sigma I_2 + v I_v) \\
 I_1' &= \beta S(I_1 + \sigma I_2 + v I_v) - \gamma_1 I_1 \\
 I_v' &= \beta u V(I_1 + \sigma I_2 + v I_v) - \gamma_v I_v \\
 R' &= \gamma_1 I_1 + \gamma_v I_v - \beta \varphi R(I_1 + \sigma I_2 + v I_v) + \gamma_2 I_2 \\
 I_2' &= \beta \varphi R(I_1 + \sigma I_2 + v I_v) - \gamma_2 I_2
 \end{aligned} \tag{2.2}$$

で与えられる。ここで、 β は伝播率、 $1 - \varphi$ は自然に感染して獲得した抗体の効果を表し、 σ はそれに比例してウイルスを体外へ排出する割合を表している ($0 \leq \varphi, \sigma \leq 1$)。また、 γ_i ($i = 1, 2, v$) はそれぞれの感染集団からの回復率である ($\gamma_1 \leq \gamma_v \leq \gamma_2$)。 $1 - u$ はワクチンの効き目、 v はそれに比例してウイルスを体外へ排出する割合を表す ($0 \leq u, v \leq 1$)。さらに、モデル (2.1) の基本再生産数は

$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma_1} S(0) \tag{2.3}$$

であり、モデル (2.2) の実効再生産数は

$$R(c) = \frac{\beta}{\gamma_1} S(0) + uv \frac{\beta}{\gamma_v} V(0) \tag{2.4}$$

で表される。ここで、 $S(0)$ と $V(0)$ は S と V の初期値である。これらの再生産数の導出過程は省略する。導出方法は Driessche and Watmough[3] を参照いただきたい。

再感染についての補足

出生・死亡なしの epidemic モデルは再感染を考えなければ流行が収束するモデルである。すなわち、時間の経過と共に感染集団は 0 に近づく。再感染の項で注意が必要なのは、ある条件を満たさなければ感染集団 I_2 は 0 に近づかず、流行が収束しない状況が発生してしまうことである。ここでは、モデル (2.1)、(2.2) の感染集団、特に第 2 の感染集団が時間の経過と共に 0 に近づく条件を述べておく。まず初めに十分な時間が経過すれば $I_1 \rightarrow 0$ になることを考える。するとモデル (2.1) は

$$\begin{aligned}
 R' &= -\beta \varphi R \sigma I_2 + \gamma_2 I_2 \\
 I_2' &= \beta \varphi R \sigma I_2 - \gamma_2 I_2
 \end{aligned} \tag{2.5}$$

となる。ここで、 $I_2^* \neq 0$ のときの R のヌルクラインは

$$R = R^* = \frac{\gamma_2}{\beta \varphi \sigma} \tag{2.6}$$

であり、この R^* の値を十分大きくとると $I_2 \rightarrow 0$ になることがアイソクライン法から言える (図 1 参照)。すなわち、 R^* の値が感染集団が時間の経過と共に 0 に近づくための条件を与える。モデル (2.2) も $I_1 \rightarrow 0$ 、 $I_v \rightarrow 0$ とすれば (2.5) が導かれ、同様である。

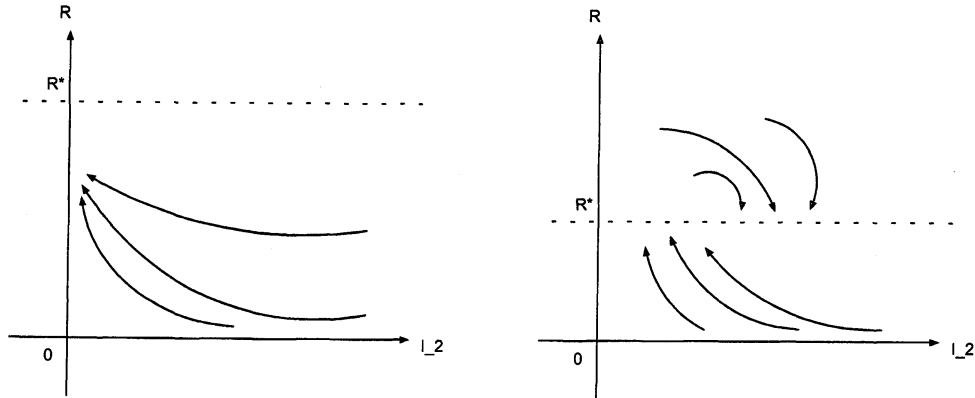


図 1: 左: R^* が十分大きいと I_2 は 0 に近づく。 右: R^* が小さいとその値に収束する。

3 最終規模から見たワクチンの評価

一般には、出生・死亡なしの短期間のモデルは最終規模方程式を導出し、理論的に解析することが可能だが、モデル (2.1)、(2.2) はそれができない。その原因は回復集団は第 2 の感染集団に移動し、再び回復集団に戻ることにある。したがって、この節では数値計算でモデル (2.1)、(2.2) を解析していくことにする。

モデル (2.1)、(2.2) の最終規模を数値計算で算出する。最終規模とは初期の未感染集団から流行が収束したときに感染していない未感染者の数を意味し、 $S(\infty)/S(0)$ あるいは $V(\infty)/V(0)$ で表す。ワクチンを全く接種しないときとするとときでは感染者数がどのような違いを生じるのかを調べる。

3.1 プログラミング

Runge-Kutta 法でモデルの近似解を求める。測定期間は 50 年とする。その際、流行が収束すると、また次の流行が起こるようにプログラムする。すなわち、 $S(\infty)$ 、 $V(\infty)$ は Runge-Kutta 法による短期モデルのシミュレーションを 50 回繰り返したときの S 、 V の近似解である。ワクチン接種率は 50% として、ワクチンの効き目は 20%、50%、80% の 3 つのパターンを想定する。さらにワクチンは平均的に 3 年に 1 度外れる（あるいは接種しない）と仮定し、そのときの効き目は 0% とする。また、抗体の効果は残存する共通抗原に反応することを考慮して 80% とする。全く抗体を持っていない集団の回復は、季節性インフルエンザから回復するのが 5～10 日ということを考慮して 7 日で回復するとした。抗体保持者は季節性インフルエンザに対してかなりの耐性を持っていると仮定している（抗体の効果 80% より）ので平均感染期間を 1 日とした。また、人口を一定に保つために出生と死亡をプログラミング上で設定する。流行が収束したとき、回復集団である R の 2% が死亡することを仮定した。それに合わせて感受性集団 S あるいはワクチン接種された集団 V は死亡した人数だけ生産されるとした。尚、総人口は 1000 人とする。以上の仮定からパラメータは以下のように与えられる。

$$\beta = 0.0002, \gamma_1 = 1/7, \varphi = \sigma = 0.2, \gamma_2 = 1.0, c = 0.5$$

$$u = v = 0.8, \gamma_v = 1/7 \quad (*1)$$

$$u = v = 0.5, \gamma_v = 1/3 \quad (*2)$$

$$u = v = 0.2, \gamma_v = 1/2 \quad (*3)$$

$$u = v = 1.0, \gamma_v = 1/7 \quad (*4)$$

ただし、 β は $R_0 = 1.5$ となるように算出した値である。これは季節性インフルエンザの R_0 がおよそ 1.3 ~ 1.8 であることを反映している。また、(*1)、(*2)、(*3) はそれぞれワクチンが当たる時の値で、(*4) はワクチンが外れる時の値である。さらに、これらの $\beta, \varphi, \sigma, \gamma_2$ を (2.6) に代入すると

$$R^* = 1.25 \times 10^5$$

となる。すなわち、 $R^* \gg 1000$ なので $I_2 \rightarrow 0$ となり、流行は収束することが言える。

3.2 実行結果

数値計算して得られた結果を図 2、3、4、5 で与える。図 2、3、4 はワクチンの効き目が 20%、50%、80% の条件で実行したときの最終規模のグラフである。緑線はモデル (2.1) の $S(\infty)$ の推移を表し、赤線はモデル (2.2) の $S(\infty) + V(\infty)$ の推移を表している。また、乱数を発生させての実行結果であることから 3 つの結果を掲載した。図 2、3、4 はワクチン接種しても平均的に 3 年に 1 度外れる（もしくは接種しない）ときにはワクチンを全く接種しないときとさほど変わらないことを示唆している。また、注意として、効き目のあるワクチンが 1 年目で当たるか外れるかによって初期の動態は変わってくる。すなわち、1 年目にワクチンが外れると、未感染者しか存在しないので感染者数は急激に増加する。一方で、1 年目にワクチンが当たると、ワクチンの効き目が高いほど感染者数は少なくなる。たとえば、ワクチンの効き目が 50% あるいは 80% ならば、1 年目の感染者数は 10 人程度だが、ワクチンの効き目が 20% ならば感染者数は 250 人程度である。しかしながら、前者は次の年にワクチンが外れれば、感染者数は急激に増え、後者は前者ほど急激に増えることはない。図 2 と図 3、4 の初期の動態が大きく異なるのはこのためである。

図 5 はワクチンが毎年流行株と一致するように設定した結果である。図 4 は左から、ワクチンの効き目が 20%、50%、80% としたときの最終規模の推移である。緑線、赤線の解釈は図 2、3、4 と同様である。当然のことながら、ワクチンが毎年流行している型と一致していれば、たとえワクチンの効き目が低くても感染者数は減り、感染者を減らすという観点からは、ワクチン政策の意義があると言える。

4 結果・考察

本稿の結論は以下である。多少でも効き目のあるワクチンを毎年接種することができるならば、感染者の総数はワクチンを全く接種しないときよりも減らすことができる。しかし、1 年でもワクチンが外れる年があれば、前年のワクチンの効き目が高いか低いかに関わらず感染者数は増加し、ワクチンを全く接種しない場合の最終規模との差はほとんど見られなくなることがモデルから示唆された。これは、ワクチン対策で感染者数を減らすという観点から言えば、その意義がほとんどないと言える。

しかしながら、現行の不活化インフルエンザワクチンはその発症を防ぐものではない。ワクチン接種をすることで期待されることは重症化を防ぐことである。それにより、インフルエンザが原因で引き起こされる合併症を予防し、超過死亡率を下げるができる。このことから、ワクチン対

策は未感染者数を減らすことが目的ではなく、その感染によって引き起こされる超過死亡率をどのくらい減少させることができるのかが目的である。これについて、数理モデルを構築し検証していくことが今後の課題である。

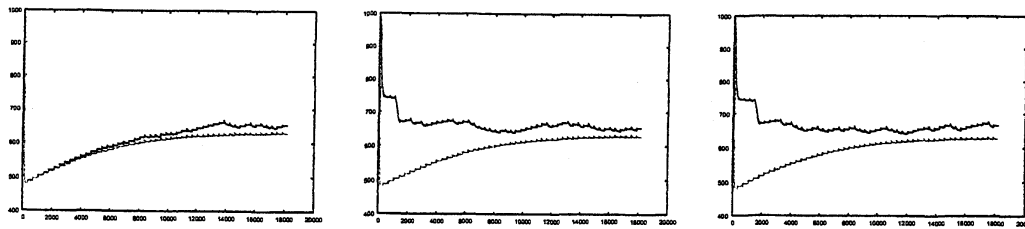


図 2: 平均的に 3 年に 1 度ワクチンが外れる（接種しない）ときの未感染者の推移：
縦軸が未感染者数、横軸が時間（単位：日）、ワクチンの効き目 20% ($u = v = 0.8, \gamma_v = 1/7$)

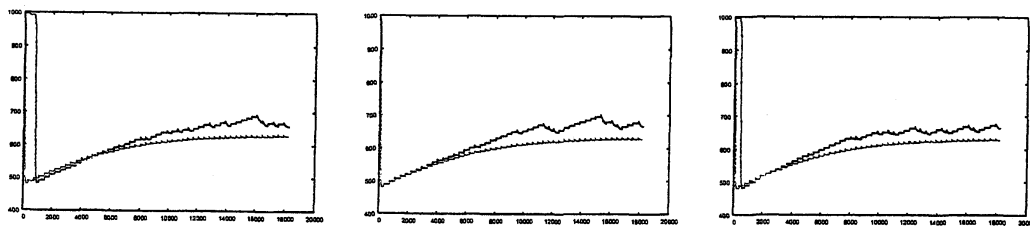


図 3: 平均的に 3 年に 1 度ワクチンが外れる（接種しない）ときの未感染者の推移：
縦軸が未感染者数、横軸が時間（単位：日）、ワクチンの効き目 50% ($u = v = 0.5, \gamma_v = 1/3$)

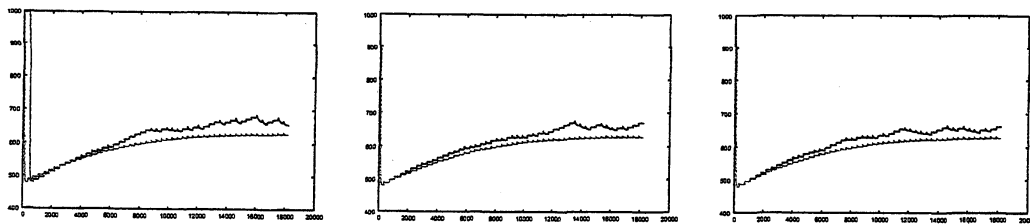


図 4: 平均的に 3 年に 1 度ワクチンが外れる（接種しない）ときの未感染者の推移：
縦軸が未感染者数、横軸が時間（単位：日）、ワクチンの効き目 80% ($u = v = 0.2, \gamma_v = 1/2$)

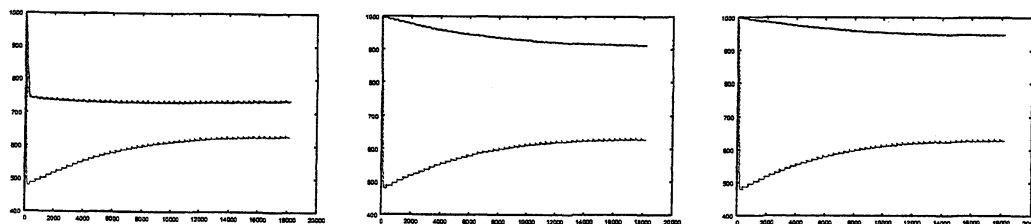


図 5: 毎年のワクチンの効き目が一定のときの未感染者の推移：
縦軸が未感染者数、横軸が時間（単位：日）、左から (a) ワクチンの効き目 20% ($u = v = 0.8, \gamma_v = 1/7$)、(b) ワクチンの効き目 50% ($u = v = 0.5, \gamma_v = 1/3$)、(c) ワクチンの効き目 80% ($u = v = 0.2, \gamma_v = 1/2$)

参考文献

- [1] 東 匡伸, 小熊 恵二, 堀田 博, シンプル微生物学 (第5版), 南江堂, 2011.
- [2] 長谷川 秀樹, インフルエンザウイルスと人類の戦い, C&R 研究所, 2011.
- [3] P. van den Driessche, and J. Watmough, Reproduction Numbers and Sub-Threshold Endemic Equilibria for Compartmental Models of Disease Transmission, Math. Biosci. 180 (2002) 29-48.